STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 26 1911

Ueber die Beeinflussung experimenteller Trypanosomenerkrankungen durch Chinin.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

VON

Lazar Finkelstein
aus Kowno (Rußland).

Tag der Promotion: 27. Mai 1911.

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

232

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Orth.**

Dem Andenken meiner Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdiebeeinflu0000laza

Als mit der Erkenntnis der großen Bedeutung der Trypanosomenerkrankungen die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen immer dringender wurde, und sich außerdem durch die einfache Technik des Tierversuchs ein im weiten Umfange zu bearbeitendes Feld für experimentell-therapeutische Studien ergab, war es sicher das Nächstliegende, sowohl klinisch, wie experimentell vor allem die Wirkung des Chinins zu untersuchen, welches bei einer anderen Protozoenkrankheit — der Malaria — doch das Heilmittel κατ' ἐξοχήν ist. War man doch dazu geneigt, gerade auf Grund der klassischen Versuche von Binz an Infusorien dem Chinin eine schädigende Wirkung für Protozoen überhaupt zuzuschreiben. Es ist anzunehmen, daß auch bei Trypanosomenerkrankungen, speziell in der humanen und Veterinärpraxis, weit mehr klinische Versuche mit Chinin angestellt worden sind, als den spärlichen vorliegenden Mitteilungen entspricht. Offenbar zeigte es sich bald, daß dem Chinin bei Trypanosomenkrankheiten im Gegensatz zur Malaria ein praktischer Nutzen nicht zukommt, so daß besonders angesichts der verschiedenen Arsenpräparate und anderer Mittel, die günstige Aussichten boten, Versuche mit Chinin eine größere Ausdehnung nicht erlangten. Daß die dauernde Anwendung des Chinins nach dem Schema, das der Malariaprophylaxe und Malariatherapie dient, einen Einfluß auf Entwicklung und Verlauf der Schlaf-

krankheit nicht hat, mußte sich dem Tropenarzt an sehr zahlreichen Fällen aufdrängen. Im Tierversuch lagen offenbar die Verhältnisse so, daß bei dem Heilungsversuch, wie er durch Laveran und Mesnil eingeführt, in der Folge durch Ehrlich und seine Mitarbeiter nach allen Richtungen hin glänzend ausgebaut wurde, das Chinin völlig versagte, während die große Anzahl anderer Mittel, die jetzt im Vordergrund des experimentell-therapeutischen Interesses stehen, ganz eklatante Erfolge lieferten, die ihren Gipfel in der Therapia sterilisans magna Ehrlichs fanden, bei der durch eine Injektion einer unschädlichen Dosis des Arzneimittels rasches und dauerndes Verschwinden der Parasiten eintrat. So kommt es, daß in der gesamten Literatur über die Therapie der Trypanosomenkrankheiten, soweit sie sich ihres großen Umfanges wegen übersehen läßt, nur ein Bericht von Lingard[1] über erfolglose Behandlung von surrakranken Pferden vorliegt, und eine Bemerkung von Mesnil und Brimont[2], daß das Chinin bei Mäusen keine Heilwirkung ausübt und auch in vitro nur eine geringe Giftigkeit für Trypanosomen aufweist.

Bei dieser Sachlage erschien es wenig wahrscheinlich, daß bei experimentell-therapeutischen Versuchen mit Chinin etwa glänzende Resultate zu sehen wären. Im Gegenteil war zu erwarten, daß nur dann, wenn durch die Versuchsanordnung die denkbar geringsten Anforderungen an die Wirksamkeit des Präparates gestellt würden, irgend eine Wirkung

1. Lingard. Cit. nach Laveran et Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris 1904 S. 246.

2. Mesnil et Brimont. Annales de l'Instit. Pasteur. 1908.

auf den Gang der Trypanosomeninfektion zu erkennen wäre. Daß eine solche nicht ohne theoretisches Interesse wäre, ist ohne weiteres klar; ebenso daß dieselbe einen Ausgangspunkt von Versuchen bilden kann, die schließlich doch zu günstigeren Resultaten führen. Ergibt sich doch besonders aus den zahllosen Experimenten Ehrlichs und seiner Schule, daß unter Berücksichtigung der mannigfaltigen Möglichkeiten chemischer Modifikationen einer zunächst wenig wirksamen Substanz nach und nach eine systematische Verbesserung der arzneilichen Wirkung erreicht werden kann. Man denke nur an den Weg, der von der Aufklärung der Konstitution der Paramidophenylarsinsäure bis zu Arsenophenylglycin zurückgelegt worden ist.

Während Morgenroth und Halberstädter, unter deren Leitung meine Versuche ausgeführt sind, sich mit der experimentellen Prüfung einer Anzahl Derivate des Chinins beschäftigen, die noch nicht abgeschlossen ist, möchte ich im folgenden ausführlicher eine Anzahl Versuche mitteilen, welche insofern den Ausgangspunkt der weiteren Untersuchungen bilden, als sie zeigen, daß dem Chinin doch eine gewisse Wirkung auf Trypanosomeninfektion zukommt, deren Grenzen allerdings, wie sich aus dem folgenden ergibt, recht eng gezogen sind. Ein Resumé eines Teiles der Versuche wurde schon von Morgenroth und Halberstädter in der Gesellschaft der Charitéärzte (Sitzung vom 6. Januar, Berlin. klin. Wochenschrift 1910 Nr. 14) vorgetragen.

Die Versuche wurden ausschließlich an Mäusen angestellt, und zwar diente zur Infektion ein Naganastamm

(Trypanosoma Brucei) und ein Dourinestamm (Tryp. equiperdum), die beide vom Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg durch Herrn Dr. v. Prowazek bereitwilligst zur Verfügung gestellt waren. Beide Stämme waren von gleichmäßiger Virulenz, wie sich aus den hier mitgeteilten und zahlreichen nicht veröffentlichten Kontrollversuchen ergab. Bei dem Naganastamm war eine deutliche Steigerung der Virulenz zu beobachten. Im Anfang unserer Versuche starben bei der üblichen Art der subcutanen Infektion die Mäuse am 6. Tag, späterhin, nachdem zahlreiche Mäusepassagen vorgenommen waren, am 4., spätestens am 5. Tage. Durch starkes Verdünnen des zu injicierenden Blutes mit physiol. Kochsalzlösung konnte eine langsamere Entwicklung der Infektion erreicht werden. In der Regel wurde das Blut einer decapitierten Maus, welches viel Trypanosomen enthielt (+++), in 2,5 ccm Kochsalzlösung aufgefangen und, nachdem dasselbe gleichmäßig verteilt war, 0,1—0,2 dieser Aufschwemmung injiciert. Die subcutane Injektion der Trypanosomen geschah unter die Bauchhaut, indem die Nadel von hinten weit vorgeschoben wurde; das Chinin wurde unter die Rückenhaut injiciert, so daß eine direkte Einwirkung des Chinins auf die Trypanosomen ausgeschlossen war.

Der Grad der Infektion wird folgendermaßen bezeichnet: (+) vereinzelte Trypanosomen in mehreren Gesichtsfeldern, + wenige Trypan. in jedem Gesichtsfelde, ++ in jedem Gesichtsfeld mehrere Trypan., +++ zahlreiche, ++++ sehr zahlreiche, O keine Trypanosomen; — nicht untersucht.

Als Chininpräparat wurde das Chininum hydrochloricum

der Pharmakopoe verwandt, meist in 1,5 %iger Lösung in einer sterilen 0,85 %igen Kochsalzlösung oder 8,5 %igen Rohrzuckerlösung. — Was die Giftwirkung des Chinins auf die Mäuse bei subcutaner Injektion betrifft, so ist dieselbe in vieler Hinsicht eine ziemlich variable. Die Feststellung der tötlichen Dosis ist recht schwierig, und zwar bestehen Variationen in der Empfindlichkeit der Versuchstiere, die mit dem Gewicht derselben in keinem regelmäßigen Zusammenhang stehen. Schon Hunt[3]) sind offenbar derartige Unterschiede aufgefallen, und er führt dieselben zum Teil auf die Außentemperatur zurück, indem er annimmt, daß die Mäuse bei höherer Temperatur weniger empfindlich seien. Ich konnte in einer Reihe von Versuchen keinen Unterschied in der Toxizität des Chinins wahrnehmen, ob nun die Mäuse bei Zimmertemperatur oder in einem großen, gut ventilierten Brutschrank, bei 37°, gehalten wurden. Bei allen Versuchen bleibt ein großes Intervall bestehen zwischen der Dosis, die mit Sicherheit von den Tieren vertragen wird, und der sicher tötlichen Dosis. Man darf 0,6 ccm unserer Lösung noch nicht als sichere Dosis letalis für Mäuse von 15—22 g ansehen, während 0,25 ccm von allen Tieren vertragen wird; 0,3 ccm verhält sich so, daß in fast allen Versuchsreihen die Tiere ohne merkbare Symptome am Leben bleiben, in anderen Reihen wieder sämtliche oder fast sämtliche Tiere kurze Zeit nach der Injektion unter den Erscheinungen eines schweren Rausches erkranken, von dem sich dann ein Teil der Tiere erholt, während ein anderer erliegt. 0,3 ccm einer 1,5 %igen Lösung erscheint als die

3. Hunt Arch. internat. de Pharmacodynamie 1904. Bd. 12. S. 497.

äußerste Dosis, die, ohne erhebliche Verluste zu befürchten, angewandt werden darf. Es sei gleich hier bemerkt, daß bei Injektion des Chinins an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen eine Summation der Wirkung oder eine erhöhte Empfindlichkeit der Tiere eintreten kann, indem dann Dosen, die bei einmaliger Injektion nicht tötlich sind, verhängnisvoll werden. Lokale Erscheinungen an der Injektionsstelle sind häufig, aber gleichfalls unregelmäßig. Nach Injektion von 0,3 ccm unserer Lösung sieht man in einzelnen Fällen ausgedehnte Infiltrate, die sich erst nach vielen Tagen zurückbilden, in anderen nur sehr geringe Infiltrate, während eine Minderzahl von Tieren überhaupt keine Reaktion zeigt. Nekrosen werden gelegentlich nach mehreren Injektionen beobachtet.

Es muß besonders betont werden, daß, wie eine einfache Umrechnung auf die beim Menschen angewandten Chininmengen ergibt, die in unseren Versuchen verwendeten Dosen außerordentlich große sind. 0,25 ccm einer 1,5 %igen Lösung, einer Maus von 20 g injiciert, entspräche, auf das Gewicht eines Menschen von 70 kg umgerechnet, der Menge von 13 g salzsaurem Chinins, einer wohl mit Sicherheit tötlichen Dosis. Schon diese Berechnung zeigt zur Genüge, daß den vorliegenden Versuchen nur eine theoretische Bedeutung zukommt.

Nachdem diese dosologischen Vorarbeiten erledigt waren, wurden zunächst Versuche nach dem sonst am häufigsten verwandten Schema angestellt, indem Mäuse, welche auf der Höhe der Infektion standen, behandelt wurden. Das Chinin übt in diesen Fällen keine wahrnehmbare Wirkung aus. Diese tritt erst dann zu Tage, wenn man zur

Tabelle I.

Chininchlorhydrat 1,5 % in 8,5 % Rohrzuckerlösung
Subcutan **0,3 ccm.**
1/4 Stunde vor der Infektion

Nr.	Nagana Hamburg Tage nach der Infektion										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1224	—	—	—	—	0	0	+	+++	++++	†	
1227	—	—	—	—	0	(+)	++	++++	†		
1220	—	—	—	—	0	+	++	++++	†		
1229	—	—	—	—	0	++	+++	†			
1228	—	—	—	—	+	+++	++++	†			
1225	—	—	—	—	(+)	+	+++	†			
1223	—	—	—	—	0	+	+++	†			
1226	—	—	—	—	(+)	++	†				
1221	—	—	—	—	(+)	+++	†				
1222	—	—	—	—	(+)	+++	†				
1231	—	—	0	—	0	++	+++	†	Kontrollen		Mäuse 1233 und 1232 zum Verimpf. getötet
1233	—	—	0	—	0	+	+++	++++			
1232	—	—	0	—	(+)	+	++++				
1230	—	—	0	—	++	+++	†				
1234	—	—	0	—	(+)	+++	†				

Tabelle II.

Nagana Hamburg Chininchlorhydrat 1,5 %

Nr.	Injicierte Mengen		Trypanosomen in Blut und Tod Tage nach der Infektion									
	0*)	1 Tag nach der Infekt.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
578	0,3	0,25		—	—	0	0	(+)	—	++++	†	
571	0,4	0,25		—	—	0	0	0	—	++	†	
580	0,3	0,25		—	—	+	+	++	—	†		
579	0,3	0,25		—	—	0	+	+++	—	†		
577	0,3	0,25		—	—	(+)	++	+++	—	†		
576	0,3	0,25		—	—	(+)	++	+++	—	†		
570	0,4	0,25		—	—	0	(+)	++	—	†		
569	0,4	0,25		—	—	0	(+)	++	—	†		
573	0,4	0,25		—	—	(+)	++	†				
575	0,3	0,25		—	—	(+)	++	†				
574	0,4	0,25		—	†							
572	0,4		†									
581				—	+	++	+++	zum Verimpf. getötet				
585				—	0	++	+++					
582				—	0	0	++	++++	—	†		Kontrollen
583				—	0	+	++	++++	—	†		
584				—	0	++	+++	†				

*) Sofort nach der Infektion.

prophylaktischen Anwendung übergeht, und auch hier bedurfte es einer gewissen Ausdauer, bis eine deutliche Beeinflußung der Infektion zu erzielen war. Begnügt man sich mit einer einzigen oder zweimaligen Chiningabe, die kurz vor oder nach der Infektion und etwa am folgenden Tag gegeben wird, so ist eine deutliche Wirkung gleichfalls kaum wahrzunehmen, wie aus den Tabellen I und II zu ersehen ist.

In beiden Versuchen tritt den Kontrollen gegenüber, sowohl, was das erste Erscheinen der Trypanosomen betrifft, wie auch im ganzen Verlauf der Infektion kaum ein Unterschied hervor.

Die Injektion von Chinin einige Tage vor der Infektion und noch am Tage der Injektion selbst übt keine Wirkung auf den Gang der Infektion aus. Wie aus der folgenden Tabelle III ersichtlich ist, sterben die behandelten Tiere genau gleichzeitig mit den Kontrollen und auch im Verlauf der Entwicklung der Infektion ist nicht die geringste Differenz zu erkennen.

Eine klare Beeinflußung durch das Chinin tritt erst dann zu Tage, wenn man der unmittelbar vor oder nach der Infektion gegebenen Chinindosis eine Anzahl weiterer Injektionen eventuell geringerer Mengen folgen läßt. Diese Nachbehandlung wird so ausgeführt, daß täglich eine Dosis von 0,25 der 1,5 %igen Chininlösung injiciert wird; dieses Verfahren wird fortgesetzt, bis die Infektion einen gewissen Grad erreicht hat (++). Weitere Injektionen sind zwecklos, da sie weder eine Verlangsamung noch den Stillstand der Infektion bewirken können.

Ich gebe zunächst einen Versuch in einer ausführlichen

Tabelle III.

Nagana Hamburg — Chininchlorhydrat 1,5 % intraperitoneal vor der Infektion

Nr.	Gewicht g	Injicierte Mengen Tage vor d. Infekt. 2	1	0*)	Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion 1	2	3	4	
433	16,5	0,25	0,2	0,1	—	—	+++	†	
434	17,5		0,2	0,1	—	+	+++	†	
435	18,5		0,2	0,1	—	+	+++	†	
436	22,0		0,2	0,1	—	+	+++	†	
437	22,5		0,2	0,1	—	+	+++	†	
474					—	+	+++	†	Kontrollen
475					—	+	++	†	
476					—	+	+++	†	

*) 1/4 Stunde vor der Infektion.

Tabelle wieder, der zum Teil schon von Morgenroth und Halberstädter mitgeteilt worden ist, nur daß in der ersten Mitteilung die durch Intoxivation erfolgten Todesfälle nur summarisch erwähnt waren, indem darauf hingewiesen wurde, daß man bei einer Dosis von 0,5 ccm der 1,5 %igen Lösung noch etwa die Hälfte der Tiere, bei 0,3 einzelne verliert.

Aus dieser Tabelle (IV) ergibt sich, daß in keinem einzigen Fall dauernde Verhütung der Infektion erzielt wurde, sondern daß ausschließlich eine mehr oder weniger ausgeprägte hemmende Wirkung zu Tage tritt. Die Mäuse Nr. 391 und 393 sind noch am neunten Tage trypanosomenfrei, während alle Kontrollen am fünften Tage tot sind; bei Nr. 391 treten am zehnten Tage Trypanosomen auf, Nr. 393 stirbt am selben Tag trypanosomenfrei an den Folgen der fortgesetzten Chininbehandlung. Die langsame Entwicklung der Infektion tritt besonders hervor, wenn man die Verhältnisse am zweiten Tage betrachtet. Hier finden sich bei sämtlichen fünf Kontrollen Trypanosomen im Blute, während von 12 mit Chinin behandelten Mäusen noch 11 trypanosomenfrei sind. Am vierten Tag, wo vier Kontrolltiere tot sind, das fünfte mit viel Trypanosomen dem Tode nahe ist, ist die Hälfte von zehn behandelten Mäusen noch trypanosomenfrei, die andere Hälfte zeigt sehr wenige. In sehr charakteristischer Weise tritt die entwicklungshemmende Wirkung des Chinins bei den Mäusen Nr. 373 und 388 zu Tage. Bei der ersten treten am dritten Tage Trypanosomen auf, ohne daß bis zum elften Tage eine nennenswerte Vermehrung stattfindet, ja es tritt sogar am achten Tage eine Verminderung ein; bei

Tabelle IV.

Nagana Hamburg Chininchlorhydrat 1,5 %

Nr.	Gewicht	Injicierte Mengen Tage nach der Infektion										Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion													
	g	0*)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
373	21,5	0,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	(+)	(+)	+	+	+	(+)	+	+	+	†		
372	21,5	0,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25				--	—	0	0	0	0	(+)	++	++	+++	†				
399	24,5	0,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	0	(+)	(+)	(+)	†				
377	20,5	0,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25					—	--	0	0	(+)	+	++	†							
370	22,5	0,5	0,3									—	†													
375	19,5	0,5										†														
374	19,5	0,5										†														
371	21,5	0,5										†														
378	19,5	0,5										†														
376	20,5	0,5										†														
391	15,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	-	—	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)	(+)	+	—	†
388	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25				--	—	0	(+)	(+)	+	+	+++	+++	+++	†				
390	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	0	(+)	(+)	(+)	†				
393	15,5	0,3	0,25	0,25	02,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	-	—	0	0	0	0	0	0	0	0	†				
389	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25					—	—	0	(+)	(+)	+	++	†							
392	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25						—	—	0	(+)	(+)	†									
387	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25							—	—	0	(+)	†										
386	17,5	0,3	0,25	0,25								--	—	+	†											
384	16,5	0,3	0,25									—	†													
385	16,5	0,3	0,25									—	†													
383	—											--	0	+	+++	+++	†									
379	—											--	0	+	+++	†										
380	—											—	0	+	+++	†										
381	—											—	0	+	+++	†										
382	—											—	0	+	+++	†										

Kontrollen

*) $^1/_2$ Stunde nach der Infektion.

der zweiten dauert dieses Verhalten vier Tage lang. Der Verlauf einer normalen, unbeeinflußten Naganainfektion ist regelmäßig so, daß am zweiten Tag die Parasiten im Blute erscheinen, worauf die Infektion sich unaufhaltsam entwickelt, und am vierten, spätestens am fünften Tag der Tod eintritt. Hier, wie bei allen anderen Versuchen, tritt die Erscheinung zu Tage, daß nur die dauernde Beeinflußung durch Chinin eine Hemmung der Trypanosomenentwicklung hervorbringt. Ob schließlich eine Gewöhnung der Trypanosomen oder eine Giftfestigkeit im Sinne Ehrlichs eintritt, können erst weitere Versuche entscheiden, die noch angestellt werden sollen.

Die Inkonstanz der hemmenden Wirkung des Chinins tritt noch mehr in dem folgenden Versuche (Tabelle V) zu Tage. Verglichen mit den Kontrollen, zeigt sich nach Injektion von 0,3 ccm, späterhin 0,2 ccm der 1,5 $^0/_0$ igen Lösung kaum eine Wirkung, ebenso bei 0,4 ccm mit nachfolgender Injektion von 0,25 ccm. Erst in den Fällen, wo mit 0,5 und 0,6 begonnen wurde, treten Hemmungswirkungen auf, indem am dritten Tage von sechs Tieren noch vier trypanosomenfrei sind. Ein sehr spätes Angehen der Infektion (siebenter Tag) und einen äußerst protrahierten Verlauf weist nur Maus Nr. 333 auf, die erst am 17 .Tage stirbt. Hier sehen wir sogar die seltene Erscheinung, daß das Tier, nachdem es schon fünf Tage lang Trypanosomen im Blute hat, noch einen Tag trypanosomenfrei bleibt.

Die Abweichung der Resultate dieses Versuches von anderen anologen liegt wahrscheinlich daran, daß hier im Gegensatz zu den anderen Versuchen die Infektion nicht

Tabelle V.

Nagana Hamburg intraperitoneal Chininchlorhydrat, 1,5 % subcutan

Nr.	Gewicht	Injicierte Mengen Tage nach der Infektion										Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion														
	g	0*)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14-15	17
329	20,5	0,6	0,25	0,25	—	0,25	0,25						—	0	0	0	+	+	++	†								
332	20,0	0,6	0,25	0,25	—	0,25							—	0	0	+	++	+++	†								
327	21,5	0,6	0,25	0,25									—	0	(+)	++	+++	†									
328	21,0	0,6											†														
330	20,5	0,6											†														
331	20,5	0,6											†														
333	19,9	0,5	0,25	0,25	—	0,25	0,25	0,2	0,2	0,25	0,25	0,25	—	0	0	0	0	0	0	(+)	(+)	(+)	++	(+)	0	+	++	†
335	19,5	0,5	0,25	0,25	—	0,25	0,25						—	0	0	0	0	(+)	++	++++	†							
338	18,5	0,5	0,25	0,25	—	0,25	0,25						—	0	0	0	0	(+)	++	++++	†							
337	18,5	0,5											-	†													
336	19,0	0,5											†														
334	19,5	0,5											†														
334	17,5	0,4	0,25	0,25	—	0,25	0,25						—	0	0	+	(+)	(+)	++	++++	†							
343	17,5	0,4	0,25	0,25	—	0,25							—	0	0	++	++	†									
339	19,5	0,4	0,25	0,25									—	(+)	+	++	+++	†									
341	18,0	0,4	0,25	0,25									—	0	0	(+)											
342	17,5	0,4											†														
340	19,0	0,4											†														

347	16,5	0,3	0,2	0,2	— 0,2	—	0	0	+	+	++	+++	†
346	17,5	0,3	0,2	0,2		—	(+)	++	+++	+++	†		
345	20,0	0,3	0,2	0,2		—	(+)	++	+++	†			
348	17,5	0,3	0,2	0,2		—	(+)	++	+++	†			
349	16,5	0,3	0,2	0,2		—	0	†	+++	†			
350	17,0	0,3	0,2	0,2		—	(+)	++	†				
325	23,5				Kontrollen	—	0	0	0	(+)	+	†	
326	23,5					—	(+)	—	+++	†			
324	22,5					—	(+)	—	†				
322	23,5					—	+	—	†				
321	22,5					—	+	++	†				
323	21,5					—	(+)	++	+++	verimpft			

$^1/_4$ Stunde vor der Infektion

subcutan, sondern intraperitoneal gemacht worden ist, was insofern von Bedeutung ist, daß die intraperitoneale Infektion sich schneller und nicht immer so regelmäßig entwickelt, wie die subcutane.

Der folgende Versuch, der vollkommen dem Typus der vorausgehenden entspricht, bedarf weiter keines Kommentars.

Tabelle VI.

Nagana Hamburg subcutan Chininchlorhydrat $1^1/_2$ %

Nr.	Gewicht g	Injizierte Mengen Tage nach der Infektion 0*)	1	2	3	4	5	6	Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	14 15
1049	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(+)	+	+++	— †
1051	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	0	0	0	0	0	0	0	(+)	++	+++	+++	†	
1048	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	0	0	(+)	(+)	+	++	+++	†					
1053	18,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	0	(+)	+	+	+++	+++	†						
1054	19,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0.25	0,25	0,25	—	(+)	0(!)	+	++	++	+++	†						
1055	18,0	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25		—	0	(+)	++	+++	†								
1047	18,0	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25		—	0	+	++	+++	†								
1050	19,5	0,3	0,25	0,25					—	+	+++	+++	†									
1056	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25			—	(+)	(+)	+	†									
1052	15,5	0,3							†													
1057	19,5								—	(+)	+++	†										
1058	17,5								—	+	+++	†										
1059	16,5					Kontrollen			—	+	+++	†										
1060	15,5								—	++	+++	†										
1061	15,5								—	++	+++	†										

Endlich sei noch ein Versuch mitgeteilt, der sich von den bisherigen dadurch unterscheidet, daß die Infektion mit sehr wenig Trypanosomenmaterial (0,2 einer Aufschwemmung, in der in jedem Gesichtsfeld etwa 1—2 Trypan. zu sehen waren) vorgenommen wurde, und daß die verwandten Mäuse ein besonders niedriges Gewicht hatten. Beide Momente scheinen die Chininwirkung zu begünstigen, denn von zehn Mäusen überleben acht den Todestag der Kontrollen, zwei setrben erst am 18. resp. am 20. Tag, eine von ihnen trypanosomenfrei. Hier treffen wir wieder einer merkwürdigen Erscheinung, daß eine Maus, bei der schon Trypanosomen im Blute erschienen (Nr. 1131), wieder trypanosomenfrei wird und erst nach vier Tagen die Infektion von neuem einsetzt und ihren Entwicklungsgang durchmacht. Mit der Chininjektion wurde bereits am fünften Tage aufgehört.

Das Gewicht der Tiere scheint insofern von Einfluß zu sein, als bei den Tieren von geringerem Gewicht die Hemmung der Infektion ausgeprägter ist.

Das hier vorliegende Resultat scheint das Optimum darzustelen, das unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu erreichen ist.

Tabelle VII.

Nagana Hamburg subcutan (milde Infektion) Chininchlorhydrat 1,5 %

Nr.	Gewicht g	Injizierte Mengen Tage nach der Infektion 0*)	1	2	3	4	5	Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-16	17	18	19	20
1137	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	(+)	+++	++++	†
1132	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	†		
1131	17,2	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	(+)	(+)	0	0	0	0	(+)	+	+++	†					
1133	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	0	(+)	++	+++	†								
1134	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	0	0	(+)	+	+++	++++	†								
1136	18,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	0	+	+++	+++	†											
1138	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	(+)	+	+++	+++	†											
1140	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	(+)	(+)	+	+++	+++	†											
1139	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25		—	—	(+)	+	+++	†													
1135	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25		—	—	0	+	+++	†													
1144								—	0	+	+++	†														
1141								—	+	++	++++	†														
1142					Kontrollen			—	0	0	+	+++	†													
1145								—	0	(+)	+	+++	†													

*) 1/4 Stunde nach der Infektion.

So wenig es an und für sich befriedigt, so ergibt sich doch, daß auch diese Protozoeninfektion einer Beeinflußung durch das Chinin zugänglich ist.

Unentbehrlich sind die vorliegenden Versuche als Basis für Experimente mit Chininderivaten, von denen zunächst diejenigen in Betracht zu ziehen sind, denen eine geringere Giftigkeit im Tierversuch zukommt. Hunt hat bereits auf einige derselben hingewiesen.

Es wurden nun analoge Versuche mit Dourine (Trypanosoma equiperdum) angestellt, die in den beiden folgenden Tabellen niedergelegt sind. Es zeigt sich hier ein zweifelloser Gegensatz gegenüber der Naganainfektion, indem hier von einer schützenden Wirkung des Chinins kaum etwas zu bemerken ist. Weder das Auftreten der Trypanosomen im Blut wird verzögert, noch die Entwicklung der Infektion hinausgeschoben.

Bemerkenswert ist ein Verhalten, das bei zwei behandelten Tieren (Tabelle IX, Nr. 1118 und 1119) aber auch in gleicher Weise bei einer Kontrolle zu beobachten ist. Die Infektion bleibt drei bis fünf Tage auf der vollen Höhe, bis endlich der Tod der Tiere eintritt. Es ist dies eine Erscheinung, die bei Nagana niemals beobachtet wird. Tabellen VIII und IX.

Es unterscheiden sich offenbar die beiden vorliegenden Stämme der zwei Trypanosomenarten ganz wesentlich auf ihr Verhalten dem Chinin gegenüber.

Im Anschluß an die schon von Morgenroth und Halberstädter erwähnten Versuche, statt eines Chininsalzes die in feinevrteilter Suspension befindliche Chininbase zu ver-

Tabelle VIII.

Dourine Hamburg subcutan (starke Infektion)
Chininchlorhydrat 1,5 %

Nr.	Gewicht g	Injicierte Menge Tage n. d. Infekt. 0*)	1	2	Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion 1	2	3	4	5	6
1068	22,5	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	+++	†	
1076	20,5	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	+++	†	
1075	20,5	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	+++	†	
1072	18,5	0,3	0,25	0,25	—	+	++	++++	†	
1069	28,0	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	++++	†	
1070	24,5	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	++++	†	
1071	23,5	0,3	0,25	0,25	—	+	+++	†		
1074	24,5	0,3	0,25	0,5	—	+++	++++	†		
1073	21,5	0,3	0,25	0,25	—	+++	++++	†		
1077	23,0	0,3	0,25	0,25	—	†				
1078	20,5	Kontrollen			0	+	+++	++++	†	
1070	18,5				0	++	+++	++++	†	
1071	19,5				0	+	+++	++++	†	
1079	22,5				+	+++	++++	†		
1072	10,0				+	++	getötet zum Verimpfen			

*) 1/4 Stunde nach der Infektion.

Tabelle IX.

Dourine Hamburg subcutan (schwache Infektion) Chininchlorhydrat 1,5 %

Nr.	Gewicht g	Injicierte Mengen Tage nach der Infektion 0*)	1	2	3	4	Trypanosomen im Blut und Tod Tage nach der Infektion 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1118	21,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	+++	+++	+++	+++	+++	++++	†
1119	18,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	+++	+++	++++	++++	++++	++++	†
1117	20,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	++	+++	++++	++++	†		
1122	18,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	+	++	+++	†			
1120	19,0	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	++	+++	++++	†			
1116	20,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	(+)	+	++	+++	++++	†			
1121	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	++	+++	†				
1123	21,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	++	+++	†				
1124	16,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	(+)	+	+++	+++	†				
1125	17,5	0,3	0,25	0,25	0,25	0,25	—	—	0	+	++	+++	†				
1126	20,5	Kontrollen					0	(+)	++	+++	†						
1127	18,5						0	(+)	++	+++	+++	†					
1129	19,5						0	0	+	++	+++	†					
1130	15,5						0	(+)	++	++	+++	†					
1128	20,5						0	(+)	++	+++	+++	++++	++++	++++	†		

*) 1/4 Stunde nach der Infektion.

wenden, führte ich noch mehrere Versuchsreihen aus, die aber endgültig zeigten, daß dieser Anwendungsart ein Vorzug nicht zukommt. Die größeren Mengen der Base, die man der geringeren Giftigkeit halber geben kann, üben im Verhältnis keine stärkere Wirkung auf die Infektion aus, als entsprechende Mengen des salzsauren Chinins.

Das Ergebnis der vorliegenden Versuche kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: Chininchlorhydrat in großen Mengen übt eine hemmende Wirkung auf den Verlauf der Naganainfektion bei der Maus aus, eine Wirkung allerdings, die großen Schwankungen unterworfen ist. Um die Wirkung deutlich hervortreten zu lassen, ist es nötig, das Versuchstier mehrere Tage lang unter Chininwirkung zu halten; eine 1- oder 2-malige Injektion bleibt ohne Wirkung. Der Einfluß des Chinins ist ein rein prophylaktischer; eine Heilwirkung, nachdem sich reichlich Trypanosomen im Blut befinden, übt dasselbe nicht aus.

Der von mir verwendete Dourinestamm zeigt dem Chinin gegenüber eine weit größere Resistenz, als der Naganastamm. Es konnte der Dourineinfektion gegenüber auch eine prophylaktische Wirkung nicht festgestellt werden.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Morgenroth und Herrn Dr. Halberstädter für Anregung und tatkräftige Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich, Lazar Finkelstein, mosaischer Religion, bin am 4. August 1884 als Sohn des Kaufmanns Abraham-Meier Finkelstein und seiner Frau Chaßja geb. Ginsberg in Kowno (Rußland) geboren. Im Jahre 1904, nach Absolvierung des klassischen Gymnasiums daselbst, ließ ich mich bei der naturwissenschaftlichen Fakultät der Kaiserlich-Moskauer-Universität inskribieren. Ostern 1906 wurde ich in Freiburg i. B. immatrikuliert, wo ich zwei Semester Chemie studierte und dann mich dem Studium der Medizin widmete. Die medizinischen Studien setzte ich 1908—1909 an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin fort, im Sommersemester 1909 in Freiburg i. B. und seit Michaelis 1909 wieder in Berlin. Allen meinen akademischen Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus.